

# HIV & hart- en vaatziekten



&



Dr. Astrid ML Oude Lashof, internist-infectioloog

**Maastricht UMC+**



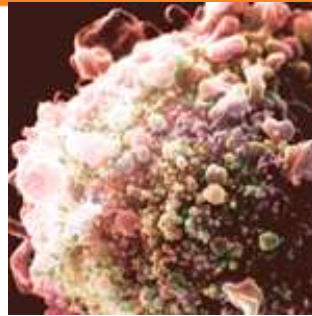
Maastricht University

## Inhoud

1. Hiv-infectie opfrissen
2. Hiv behandeling
3. Hiv populatie in NL
4. Hiv dyslipidemie
5. Problemen hiv-behandeling en hartvaatziekten
6. Hiv-behandelingsconflicten
7. Hiv en therapietrouw

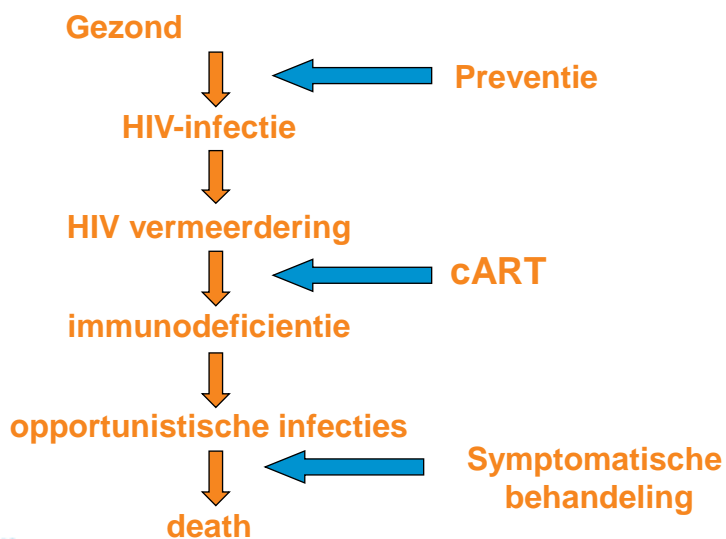
## HIV

- RNA-virus
- Retrovirus
- HIV 1 en 2
- Reservoir apen (SIV)
- Ontdekking:
  - 1983 Montagnier (Frankrijk)
  - 1984 Gallo (USA)
- Wereldwijd 30-35 miljoen geïnfecteerden



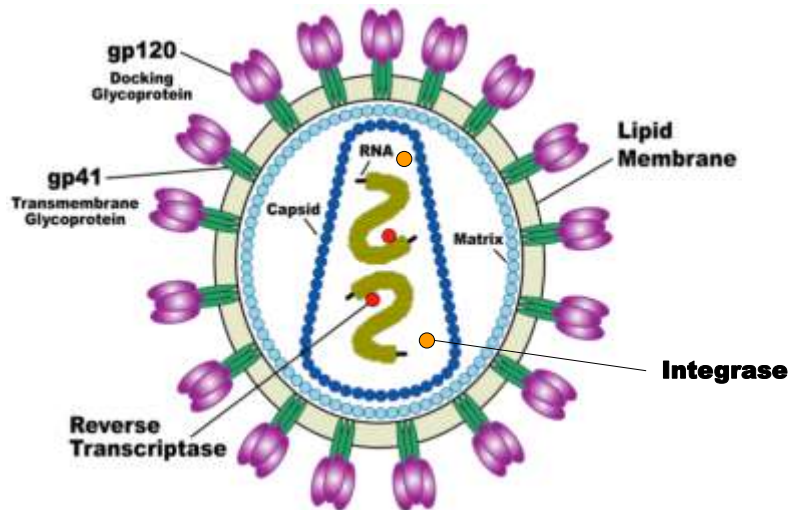
Maastricht UMC+

## HIV infectie



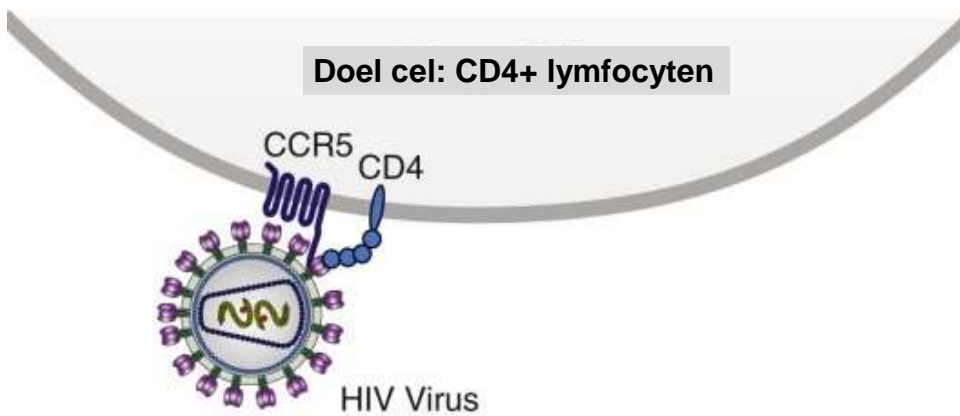
Maastricht UMC+

## Human Immunodeficiency Virus



Maastricht UMC+

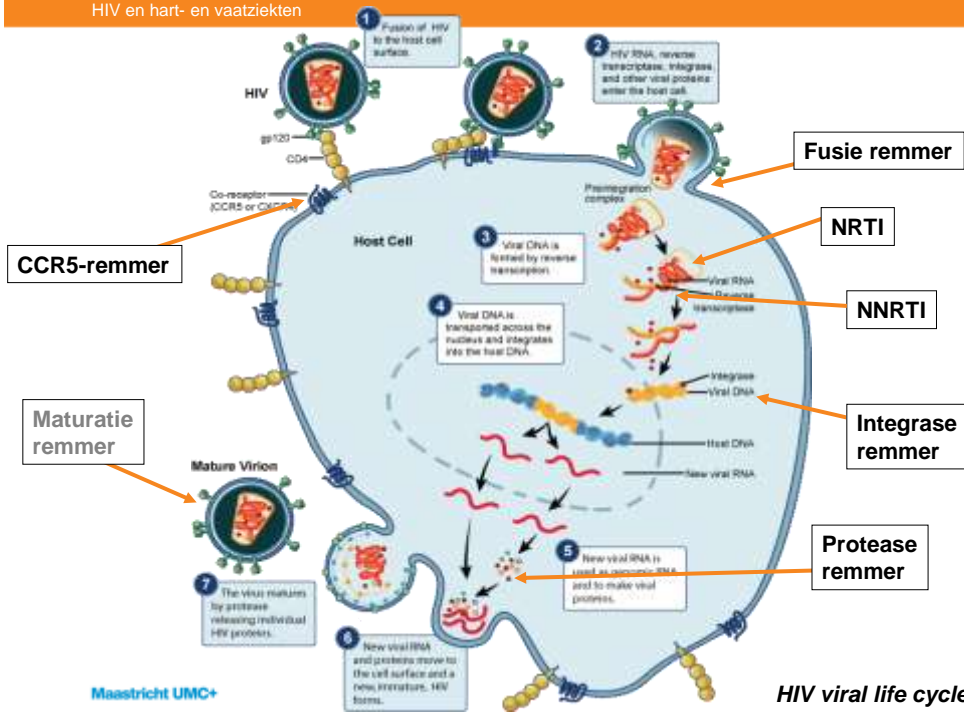
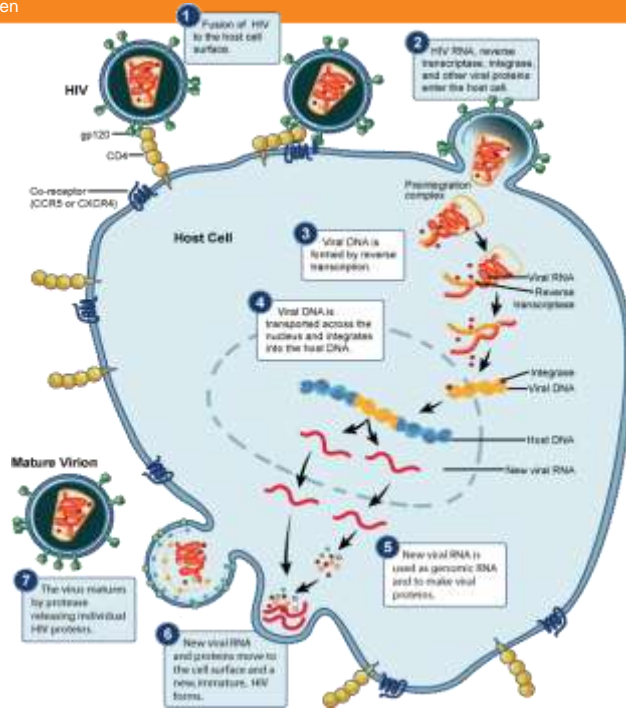
## HIV aanhechting



Maastricht UMC+

HIV levenscyclus

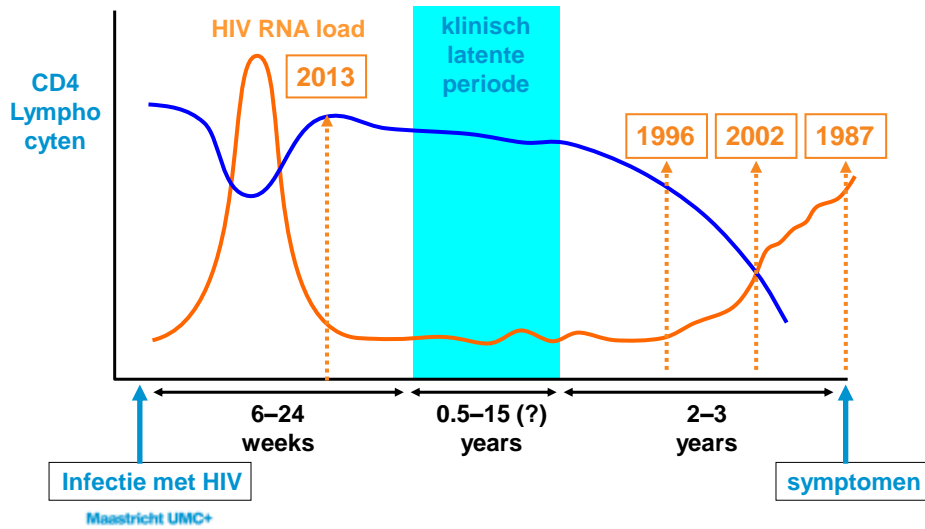
Maastricht UMC+



Maastricht UMC+

HIV viral life cycle

## Wanneer starten met behandeling?



## HIV-behandeling Triple therapie (1996)

Ten minste 3 actieve middelen

Inmiddels 6 verschillende groepen

“Backbone” : 2 middelen uit de NRTI-groep

(nucleoside reverse transcriptase inhibitor- groep)

## HIV-behandeling (cART)

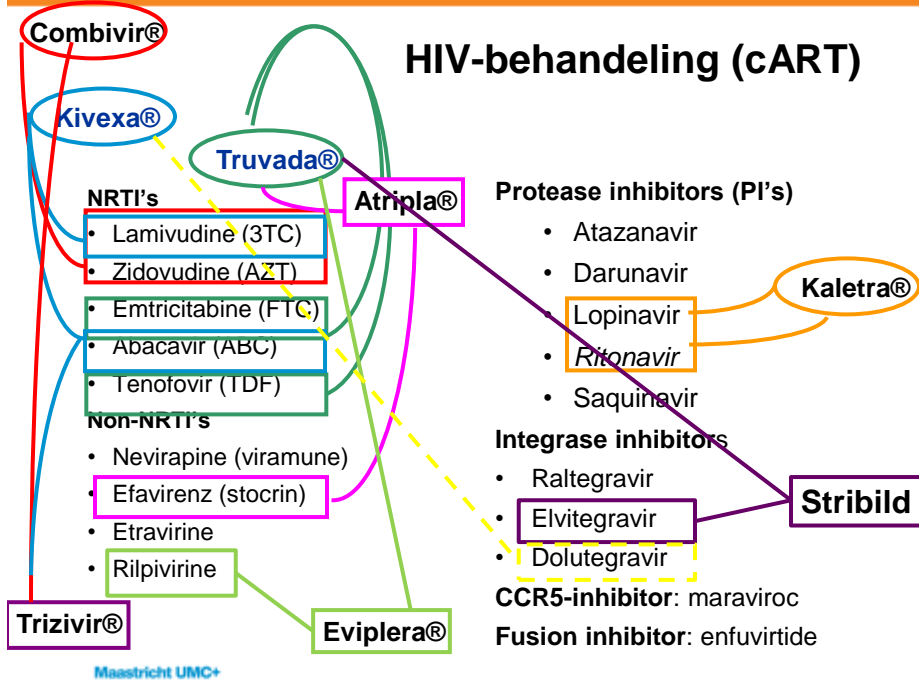
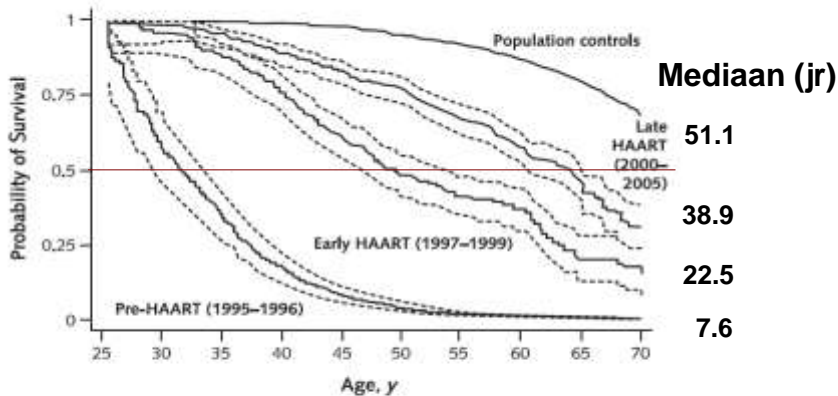
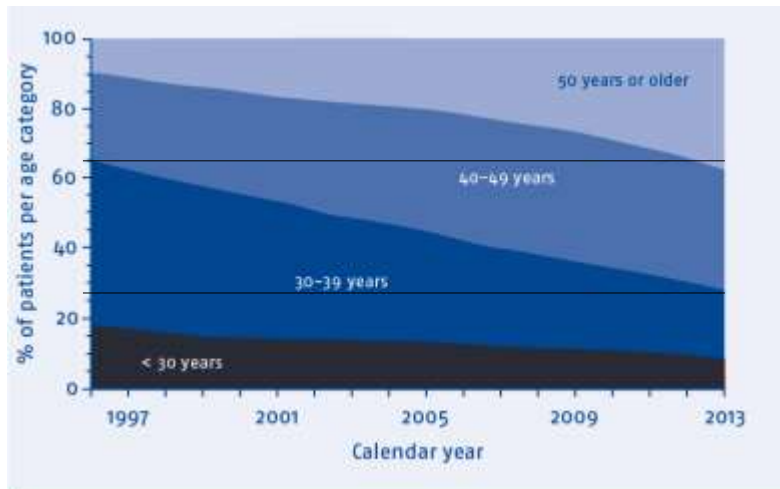


Figure. Survival from age 25 years.



Cumulative survival curve for HIV-infected persons (without hepatitis C coinfection) and persons from the general population. Persons with HIV infection are divided into 3 calendar periods of observation. Dashed lines indicate 95% CIs. HIV = human immunodeficiency virus; HAART = highly active antiretroviral therapy.

## Leeftijdsontwikkeling van de HIV-geïnfecteerden



Maastricht UMC+

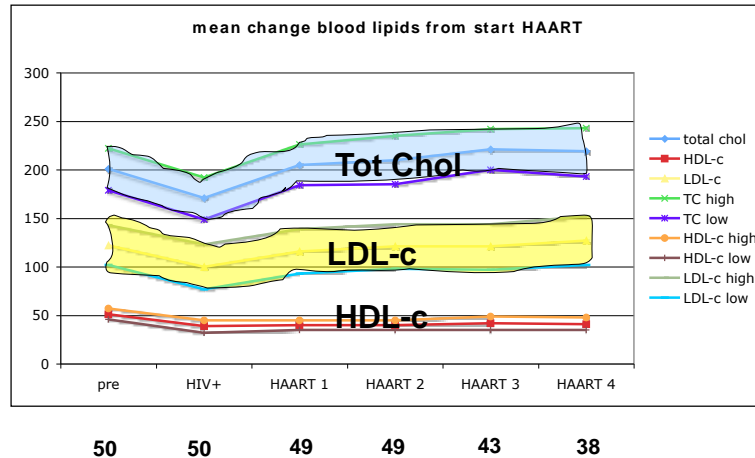
SHM Monitoring report 2013

## HIV infectie heeft een metabool effect ?

Uit studies voor het HAART tijdperk bleek dat bij een HIV infectie:

- Totaal cholesterol daalt
- HDL-c daalt
- LDL-c daalt
- Geen info over TG

## Invloed HIV infectie en HAART op lipiden



## Invloed van de HIV infectie op lipiden

Is het de HIV infectie die de lipiden doet dalen??

Is het de slechte - ondervoede? - uitgangssituatie die de lipiden doet dalen?

HIV zorgt voor een chronische inflammatie, met hoge pro-inflammatoire cytokines -> hoe bij start ART?



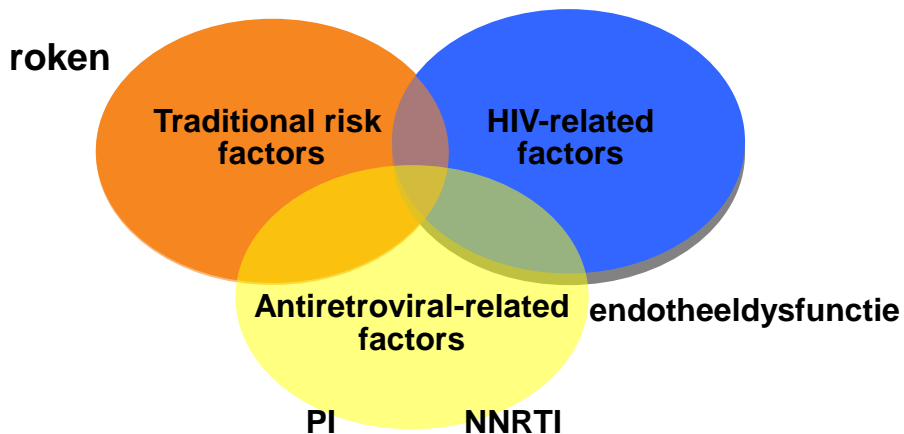
## De HIV-geïnfecteerde

Heeft te maken met:

- De genetische achtergrond
- Levensstijl
- Effect van de HIV-infectie
- Effect van de antiretrovirale therapie

Maastricht UMC+

## Multifactorial Etiology of Dyslipidemia in HIV-Infected Patients



Maastricht UMC+

*Clinicaloptions.com/HIV*

## Casus: man 45 jaar (nu 65 jaar)

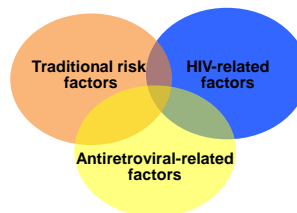
- 1994 hiv+, CD4: 25 !!
- Kwam binnen met AIDS: pneumocystis pneumonie
- 1994: Duotherapie zidovudine/lamivudine
- 1996: triple therapie -> overleving beter
- Knapt op, komt aan in gewicht
- Komt nog meer aan in gewicht
- Hypertensie, hypercholesterolemie, type 2 DM

Overleving: niet meer bepaald door hiv, maar door traditionele risicofactoren, icm Hiv behandeling.

Maastricht UMC+

## HIV patienten: net gewone mensen!

Groter percentage rokers  
Meer mannen (in europa)  
Hoger BMI  
Slechter dieet  
Niet-actieve levensstijl  
Belaste familie anamnese

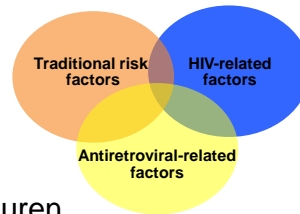


Maastricht UMC+

## Invloed van HAART / cART op lipiden

Onder meer:

- Afname van de omzetting van VLDL
- Toename productie VLDL
- Verminderde omzetting van vrije vetzuren
- Toename synthese triglyceriden in de lever
- Toename secretie apolipoproteine B lipoproteinen
- Verminderde expressie van LDL receptoren



Maastricht UMC+

## Invloed van HAART op lipiden

- Nuclueotide Reverse Transcriptase Inhibitors
- Non-nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors
- Protease inhibitors
- Integrase Inhibitors
- ...

Maastricht UMC+

## Invloed van HAART op lipiden

### *Nucleoside RTI's*

(zidovudine, lamivudine, abacavir (kivexa) emtricitabine, tenofovir (truvada))

- Mild effect op de lipiden
- Grote onderlinge verschillen
  - Oudere middelen (thymidine): zidovudine en stavudine: slecht effect
  - Switch naar nieuwere middelen (bv. tenofovir en abacavir): verbetering van het lipiden profiel

Maastricht UMC+

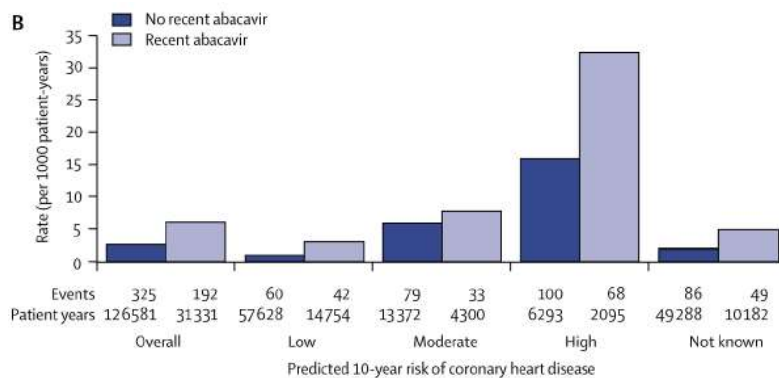
AIDS Rev 2011;13:49-56

## Relatie ART en HVZ



NRTI's : grote cohort-studie

Meer myocard infarcten, cardiovasculaire sterfte, of invasieve cardiovasculaire procedures; bij gebruik van **Abacavir**



Maastricht UMC+

D:A:D study. Lancet. 2008;371:1417

## Invloed van HAART op lipiden

### ***Non-nucleoside RTI's***

(nevirapine / efavirenz / etravirine / rilpivirine)

- Een redelijk lipiden profiel!
- Toename HDL, met significante afname TC/HDL ratio
- NVP: HDL stijging door toename apolip-A1
- EFV: minder gunstig effect; maar weer beter dan...
- RIL: beter dan EFV
- ETV: weinig lange termijn data. Lijkt gunstig

Maastricht UMC+

*Molina, 2011; AIDS Rev 2011;13:49-56*

## Invloed van HAART op lipiden

### ***Protease Inhibitors***

Lopinavir, atazanavir, darunavir (met ritonavir)

- lopinavir: slechtste lipiden profiel: stijging TC en TG
- ATV/r + DRV/r beste lipiden profiel.
- Switch geeft verbetering van de lipiden: niet in alle studies...

NB altijd combinatie therapie!

Maastricht UMC+

*AIDS Rev 2011;13:49-56*

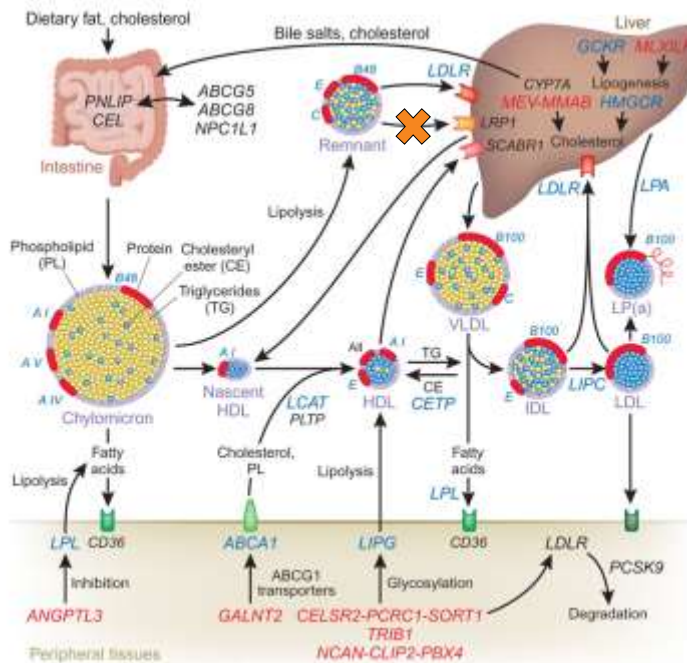
## Invloed van HAART op lipiden

### *Protease Inhibitors*

- Lipoproteine lipase hydrolyseert vrije vetzuren uit triglyceride, met toename stapeling in de adipocyten
- Lipoproteine lipase bindt normaliter aan het LDL-receptor gerelateerde proteïne (LRP) -> toename vetopslag in adipocyten
- PI - gerelateerde binding aan LRP interfereert met dit, waardoor minder omzetting en toename chylomicronen en TG in plasma
- Toename IDL en VLDL -> meer atherogeen

Maastricht UMC+

AIDS Rev 2003;5:19-24



Maastricht UMC+

Nature Genetics 40, 129 - 130 (2008)

## Invloed van HAART op lipiden

### *Integrase inhibitors*

(Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir)

- Beter lipiden spectrum dan EFV (ral)
- Weinig dyslipidemie, mogelijk lagere TG
- Elvitegravir en dolutegravir: weinig langetermijn data

Maastricht UMC+

*Sierra-Madero 2010; Rockstroh 2013; Sax 2012; DeJesus 2012; Cooper 2010; Raffi 2013; Walmsley 2013; Feinberg 2013*

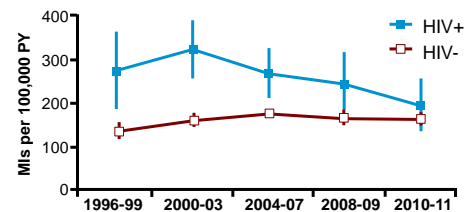
## Incidentie van MI in HIV+ vs HIV- Subjects in Kaiser Cohort

Retrospective analysis of Kaiser cohort EMRs during 1996-2011 for inpatient MI diagnosis

HIV-/HIV+ pts matched 10:1

MI rates in HIV+ and HIV- converged over time

- 40% increased risk of MI in HIV+ pts overall, but difference no longer observed in most recent yrs



Framingham Risk Score Components, 2010-11	HIV+	HIV-	P Value
Mean Framingham score, 10-yr risk of MI, %	9.2	9.6	< .001
Male, %	90.7	90.4	.42
Mean age, yrs	47.9	48.5	< .001
TC > 200 mg/dL, %	30.0	39.6	< .001
HDL-C < 40 mg/dL, %	39.4	26.2	< .001
Hx of hypertension, %	28.5	26.2	< .001
Hx of smoking, %	48.7	34.9	< .001

Maastricht UMC+

Klein D, et al. CROI 2014. Abstract 737. Reproduced with permission.

---

## Onze patient

### Metabool syndroom!

Incidentie van metabool syndroom na start cART initiation  
ongeveer 12-14 cases/100 patient-jaren

Er bestaat geen specifieke richtlijn voor de behandeling van het  
metabool syndroom bij hiv-patienten

Primaire preventie met Low-dose acetylsalicylzuur? Bij metabool  
syndroom met 10y Framingham >10%, en bij type 2 DM met  
CVD (amerikaans advies)

Had een PI, gewicht naar nevirapine

Osteoporose bij truvada, daarom naar kivexa (bevat abacavir)

Leefstijl interventies des te belangrijker!!!

Maastricht UMC+

---

## Behandeling dyslipidemie met statines

Statines: voorkeur voor patienten met verhoogd TC en  
LDL, maar individuele LDL respons op dosering statine  
varieert sterk

Statines: ook (bescheiden) effect op t verlagen van  
triglycerides en lichte verhoging HDL

Mogelijk probleem: Statines, PIs, NNRTIs, en elvitegravir  
worden gemetaboliseerd via CYP450 3A4 enzymes

Maastricht UMC+

*Martinez 2008; Willrich 2009*



## Statines en cART: praktisch

**Simvastatine** niet combineren met PI's of met cobicistat (stribild)

**Atorvastatine** liefst vermijden bij PI's of elvitegravir, indien nodig, lage dosering starten en titreren

**Pravastatine** en **fluvastatine** hebben minder interacties met cART

**Rosuvastatine** wordt slechts minimaal gemetaboliseerd door Cyp450; pas op met combi PI's of elvitegravir

**Simva**, **atorva** en **pravastatine** concentraties: verlaagd door efavirenz en nevirapine. Onduidelijk is of effect van statine ook verlaagd wordt

Maastricht UMC+

*Cannon 2004, Maroo 2008, Calza 2005, Bittar 2012*

## Studies naar effectiviteit statines in hiv-patients ontbreken

Dus gebaseerd op hiv-negatieven

Bewijs suggereert: **Rosuvastatine** : groter effect dan pravastatine

Start dosering voor statines variëren per PI

Starten en dosisverhoging: let op hepatitis en myositis

Lever functies moeten strikt worden gecontroleerd: na 4-6 wkn na start

Informeer patienten over mogelijke bijwerkingen van cART en statines

Maastricht UMC+

*Aslangul 2010; Sponseller 2013*

## Behandeling van dyslipidemie: overig Fibraten, omega-3

### Fibraten

Idem als bij Hiv-negatieve patienten: verminderingen van triglyceriden 30% tot 50%, verhoging van HDL 6% tot 15%

Fibraten zijn ook effectief in PI-ge-associeerde hypertriglyceridemia and kunnen worden overwogen bij met triglycerides > 10 mmol/l

Omega-3 vetzuren: verlagen waarschijnlijk triglyceriden ook in hiv+

Geen nicotinezuur ivm interacties en bijwerkingen

Maastricht UMC+

## Interacties cART en statines

non-ARV drugs	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
cardiovasculaire drugs	atorvastatin	↑	↑	↓49%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatin	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatin	↓23%	↓48%	↓107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑ <sup>0</sup>	↑	↑ <sup>0</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑ <sup>0</sup>	↑	↑ <sup>0</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔
	meloprolol	↑ <sup>0</sup>	↑	↑ <sup>0</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑ <sup>0</sup>	↑	↑ <sup>0</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔

Maastricht UMC+

EACS 2014

## Diabetes en hypertensie

### Diabetes screenen

- Metformine: belangrijk, cave interacties NRTI (lactaat)
- Insuline: nauwelijks / geen interacties
- Sulfonylureumderivaten: pas op voor hypo's
- Thiazolidinedionen: weinig getest i.c.m. cART

### Hypertensie

- Zoals bij niet-hiv, maar letten op interacties ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org))

Maastricht UMC+

## Antihypertensiva en cART

antihypertensives	ATVlr	DRVlr	FPVlr	IDVlr	LPVlr	SQVlr	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
<b>ACE-inhibitoren</b>																	
cilazapril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
enalapril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
lisinopril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
perindopril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
quinopril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
ramipril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
trandolapril	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
candesartan	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<b>angiotensin antagonisten</b>																	
libesartan	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	++	++	++	++	++	++	++	++	++
losartan	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
olmesartan	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
telmisartan	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
valsartan	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<b>β-blockers</b>																	
atenolol	++ <sup>10</sup>	++	++	++	++ <sup>10</sup>	++ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
bisoprolol	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
carvedilol	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
metoprolol	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
propranolol	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<b>calcium channel blockers</b>																	
amlodipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
diltiazem	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	↓ <sup>10</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
felodipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
lacidipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
lercanidipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
nifedipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
nisidipine	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
verapamil	↑ <sup>10</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>10</sup>	↓	↓	++	++	++	++	++	++	++	++	++
amlonide	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Maastricht UMC+

EACS 2014

SBD	Vrouwen										Leeftijd	Mannen									
	Niet-rookster					Rooster						Niet roker					Roker				
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	46	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	9	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	28	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Maastricht UMC+

## Behandelingsconflicten

Vooral bij combinatie HVZ en osteoporose of nierfunctiestoornissen

Dan bijzondere combinaties

Tevens bij resistentie-problemen en co-morbiditeit

Interacties met andere, noodzakelijke medicatie

Welke bijwerkingen accepteer je ?

Maastricht UMC+

---

## Therapietrouw

Strikt inname regime, a 24u of a 12u ivm resistentie

Echter depressie is belangrijke factor

- Depressie leidt tot onveilig gedrag -> hiv infectie
- Hiv infectie leidt tot depressie (50% lifetime risico vg met 20% alg bevolking) met alle consequenties
- Cardiovasculair event: ook vaker depressies
  
- Therapietrouw is in beide ziektes essentieel onderdeel in overleving

Maastricht UMC+

---

## Conclusies

Hiv patienten zonder behandeling vaak lager TC en LDL

Hiv patienten vaker meer risicofactoren

Start cART heeft effect op TC en LDL

vooral protease remmers

Behandeling: primair statines, voorkeur rosuvastatine

Indien matig effect overweeg aanpassen cART

Let op interacties met cART: verlaging cART concentratie kan leiden tot resistentie

Conflictsituaties tussen beste cART en beste preventie HVZ

Therapietrouw!!

Maastricht UMC+

Dank voor uw aandacht !

Met excuses voor de vertraging, mede namens NS (hoop ik)

**Maastricht UMC+**



## Farmacotherapie dyslipidemie bij HIV+ en HAART

### Verhoogd LDL > 2.5

Start statine (stapsgewijs opbouwen):

Rosuvastatine start 5 mg,

indien onvoldoende effect na 4 weken ophogen naar rosuvastatine 10 mg

indien onvoldoende effect na 4 weken rosuvastatine 10 mg met toevoegen ezetimibe 10 mg

bij onvoldoende effect na 4 weken ophogen rosuvastatine 15 mg (+ ezetimibe continueren),

indien onvoldoende effect ophogen tot maximaal 20 mg (+ ezetimibe continueren)

Alternatieven, minder effectief:

Pravastatine start 40 mg, eventueel ophogen 80 mg. Echter bij darunavir, starten op lagere dosis

Fluvastatine start 40 mg, eventueel ophogen naar 80 mg

Eventueel toevoegen ezetimibe 10 mg

Nicotinezuur geen alternatief meer.

Maastricht UMC+

## Gecombineerd verhoogd LDL en TG

Bij TG < 5.0 eerst LDL behandelen met statine,

Bij TG > 10.0 eerst TG behandelen met fibraat

Bij TG 5.0-10.0

- Start statine

- Rosuvastatine start 5 mg,
- indien onvoldoende effect na 4 weken ophogen naar rosuvastatine 10 mg
- indien onvoldoende effect na 4 weken rosuvastatine 10 mg met toevoegen ciprofibaat 100 mg 1 dd 1
- bij onvoldoende effect na 4 weken ophogen rosuvastatine 15 mg (+ ciprofibaat continueren),
- indien onvoldoende effect ophogen tot maximaal 20 mg (+ ciprofibaat continueren)
- indien onvoldoende effect toevoegen ezetimibe

Maastricht UMC+

## Dus: relatie HIV / ART en HVZ



HVZ gerelateerd aan gebruik PI's ivm NNRTI's : verschil gerelateerd aan  $\Delta$  lipiden

Endotheeldysfunctie? Verbeterd bij start ART

Effect PI's op endotheeldysfunctie?

Start therapie: ge-associeerd met minder inflammatie, minder vascular adhesion molecules en pro-coag. moleculen

Maastricht UMC+

D:A:D study group. NEJM 2003;349:1993. Lancet. 2008;371:1417